PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :
A61K 9/54, 31/40

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 97/33569**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. September 1997 (18.09.97)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01062

(22) Internationales Anmeldedatum: 13. März 1996 (13.03.96)

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: LABTEC GESELLSCHAFT FÜR TECHNOLOGISCHE FORSCHUNG UND ENTWICKLUNG MBH [DE/DE]; Raiffeisenstrasse 3a, D-40764 Langenfeld (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: CORDES, Günter [DE/DE]; Karl-Huschens-Strasse 15, D-42799 Leichlingen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: MEDICAMENT PREPARATION FOR ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME (ACE)-INHIBITORS

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELZUBEREITUNG FÜR ACE-HEMMER

(57) Abstract

The invention concerns a process for preparing oral depot forms containing captopril as active substance.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von oralen Retardformen mit dem Wirkstoff Captopril.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MX**	Mexiko
AT	Österreich	**GE**	Georgien	**NE**	Niger
AU	Australien	**GN**	Guinea	**NL**	Niederlande
BB	Barbados	**GR**	Griechenland	**NO**	Norwegen
BE	Belgien	**HU**	Ungarn	**NZ**	Neuseeland
BF	Burkina Faso	**IE**	Irland	**PL**	Polen
BG	Bulgarien	**IT**	Italien	**PT**	Portugal
BJ	Benin	**JP**	Japan	**RO**	Rumänien
BR	Brasilien	**KE**	Kenya	**RU**	Russische Föderation
BY	Belarus	**KG**	Kirgisistan	**SD**	Sudan
CA	Kanada	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**SE**	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	**KR**	Republik Korea	**SG**	Singapur
CG	Kongo	**KZ**	Kasachstan	**SI**	Slowenien
CH	Schweiz	**LI**	Liechtenstein	**SK**	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	**LK**	Sri Lanka	**SN**	Senegal
CM	Kamerun	**LR**	Liberia	**SZ**	Swasiland
CN	China	**LK**	Litauen	**TD**	Tschad
CS	Tschechoslowakei	**LU**	Luxemburg	**TG**	Togo
CZ	Tschechische Republik	**LV**	Lettland	**TJ**	Tadschikistan
DE	Deutschland	**MC**	Monaco	**TT**	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	**MD**	Republik Moldau	**UA**	Ukraine
EE	Estland	**MG**	Madagaskar	**UG**	Uganda
ES	Spanien	**ML**	Mali	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	**MN**	Mongolei	**UZ**	Usbekistan
FR	Frankreich	**MR**	Mauretanien	**VN**	Vietnam
GA	Gabon	**MW**	Malawi		

Arzneimittelzubereitung für ACE-Hemmer

Angiotensin converting enzym (ACE)-Hemmer werden seit vielen Jahren zur Behandlung der Hypertonie und der Herzleistungsschwäche eingesetzt. Die Arzneizubereitungen mit ACE-Hemmern, und hier insbesondere Captopril, stellen in der Regel Tabletten dar, die den Wirkstoff ohne eine besondere Verzögerung rasch freisetzen. Es handelt sich dabei also nicht um Retard-Zubereitungen. Dieses ist insofern überraschend, weil die ACE-Hemmer, und hier wiederum insbesondere das Captopril, bei einem raschen Anfluten des Plasmaspiegels, wie dieses nach normal freisetzenden Arzneizubereitungen der Fall ist, zu Nebenwirkungen führen kann, wie z.B. einer starken Blutdrucksenkung, die in diesem Ausmaß unerwünscht ist. Aus diesem Grunde ist man bereits dazu übergegangen, die Tagesdosis auf 2-3 Einzeldosen aufzuteilen. Auf diese Weise hat man dann einen größeren Plasmaspiegel-Peak vermieden und in 2 oder 3 kleinere Peaks überführt. Noch günstiger wäre es jedoch, wenn es gelänge, den Wirkstoff aus einer Retard-Zubereitung kontinuierlich so freizusetzen, daß erstens keine ausgeprägten Plasma-Peaks mehr auftreten, wodurch die Verträglichkeit verbessert würde und zweitens eine 1 x tägliche Gabe ausreichen würde, was der Patienten-Compliance entgegen käme.

Diese Erfindung beschreibt die Herstellung einer oralen Retard-Zubereitung.
Der ACE-Hemmer, und zwar insbesondere das Captopril, können mit einer sauren Substanz, die physiologisch unbedenklich einsetzbar ist, im Verhältnis von etwa 1:1 gemischt werden und nach Zusatz weiterer Hilfsstoffe können kleine Kügelchen, sogenannte Pellets, geformt werden, die einen Durchmesser von etwa 0,6 - 1,8 mm besitzen. Die Herstellung erfolgt vorzugsweise nach dem sogenannten Marumerizer-Verfahren, wobei zunächst ein Extrudat hergestellt wird, das anschließend auf

einem rotierenden Teller zu Pellets überführt wird. Es ist jedoch auch möglich, von kleinen neutralen Partikeln auszugehen, wie z.B. Nonpareills, auf die die Mischung aus Wirkstoff, wie Captopril, und der sauren Substanz aufgetragen wird. Dieser Auftrag erfolgt in einem Drageekessel oder in einer Wirbelschichtapparatur.

Die wirkstoffhaltigen Pellets können in 4 verschiedene Fraktionen aufgeteilt werden. Fraktion 1 kann unbehandelt gelassen bzw. mit einem dünnen vor Feuchtigkeit bei Herstellung und Lagerung schützenden Film überzogen werden. Die Fraktion 2 kann, ggfs. nach Auftrag des gleichen Films wie bei 1., mit einem weiteren Film überzogen werden, der sich bei einem pH-Wert von etwa 5,0 - 5,5 auflösen kann. Fraktion 3 kann, ggfs. nach Auftrag des gleichen Films wie bei 1., mit einem Überzug überzogen werden, der sich bei einem pH-Wert von 5,5 - 6 auflösen kann und Fraktion 4, ggfs. nach Auftrag des gleichen Films wie bei 1., mit einem Überzug, der sich bei pH 6,6 - 7 auflöst. Als Überzüge können Acrylate verwendet werden, wie z.B. die handelsüblichen Eudragit®-Typen der Firma RÖHM, Darmstadt, oder Ethylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose als Phthalat oder auch in Form des Acetat/Succinates wie z.B. die AQOAT®-Typen der Firma SHINETSU, Japan, vertrieben in Deutschland von der Firma SYNTAPHARM. Als Überzug kann auch verwendet werden Eudragit 30D der Fa. Röhm. Das Überziehen der Pellets erfolgt in Drageekesseln oder in Wirbelschichtapparaturen, beispielsweise wie sie von den Firmen GLATT oder HÜTTLIN im Handel erhältlich sind.

Die beispielsweise 4 Fraktionen der in beschriebener Weise überzogenen Pellets werden homogen gemischt und in Hartgelatine-Kapseln gefüllt. Die Abfüllung erfolgt in einer Menge, so daß beispielsweise 25, 50, 75 oder 100 mg Captopril in einer Kapsel enthalten ist.

Folgende Beispiele erläutern diese Erfindung näher:

Beispiel 1

Herstellung von ca. 13.000 Kapseln à 50 mg Captopril in Form überzogener Pellets

Captopril USP XXII, fein gepulvert	0,735 kg
Glutaminsäure DAB 10, fein gepulvert	0,735 kg
Lactose, fein gepulvert	2,346 kg
Cellulose, mikrokristallin	0,587 kg

Diese Bestandteile werden in einem Mischer homogen gemischt (=Pulvermischung). Anschließend werden 0,044 kg EDTA-Natrium (Ethylendiamintetraessigsäure, Natriumsalz) in 1 l destilliertem Wasser gelöst und mit dieser Lösung die Pulvermischung in einem Kneter durchfeuchtet. Es wird soviel Wasser hinzugefügt bis die sich ergebende geknetete Masse die erforderliche Konsistenz für die Verarbeitung im verwendeten Extruder besitzt und es wird sodann ein Extrudat hergestellt. Das Extrudat wird portionsweise in einen Marumerizer, d.h. einer maschinellen Einrichtung mit sich drehender profilierten Metallplatte, gegeben und daraus Pellets geformt. Durch Wahl der Lochscheiben für den Extruder kann der Durchmesser der Pellets bestimmt werden. In diesem Beispiel wird ein Durchmesser von 0,8 - 1,2 mm erzeugt. Die Pellets werden getrocknet bei 40° C über einen Zeitraum von 24 Std. Es wird die verbleibende Restfeuchtigkeit bestimmt, sofern diese über 0,2% liegt wird nochmals bei 40° C weiter getrocknet. Anschließend werden die Pellets über ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,2 mm gegeben, überstehende Anteile entfernt, und es werden über einem Sieb mit der Maschenweite 0,6 mm kleinere Bestandteile abgesiebt.

Ausbeute : 4,0 kg, Gehalt der Pellets an Captopril : 16,1%

4,0 kg der Pellets werden in einer Wirbelschichtapparatur Firma Hüttlin mit einer 8%-igen wässrigen Lösung von 40 g Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 603 der Firma SYNTAPHARM) überzogen. Anschließend werden die Pellets aus der Apparatur herausgenommen und in 4 gleiche Gewichtsteile geteilt. Jede dieser 4 Fraktionen wiegt 1,01 kg. Die erste Fraktion wird beiseite gestellt. Die zweite Fraktion wird in der Wirbelschichtanlage mit folgender Lösung überzogen:

Eudragit® L30D55	120 g
Triethylcitrat	15 g
Talkum	80 g
Wasser	q.s.

Nach dem Überziehen wird diese Fraktion ebenfalls beiseite gestellt. Sodann wird die dritte Fraktion von 1,01 kg Pellets mit folgender Lösung überzogen:

Eudragit® L100	320 g
Triethylcitrat	95 g
Talkum	70 g
Wasser	q.s.

Nach dem Überziehen wird diese Fraktion ebenfalls beiseite gestellt. Sodann wird die vierte Fraktion von 1,01 kg Pellets mit folgender Lösung überzogen:

Eudragit® S100	190 g
Triethylcitrat	95 g
Talkum	70 g
Wasser	q.s.

Alle Fraktionen werden 24 Std. in einem Trockenschrank bei 40° C getrocknet und danach in einem Kubus-Mischer gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln

gefüllt, sodaß jede Kapsel soviel Pellets enthält, daß dies 50 mg Captopril entspricht. In diesem Beispiel waren es 365 mg/Kapsel.

Beispiel 2

Captopril USP XXII, fein gepulvert	0,735 kg
Glutaminsäure DAB 10, fein gepulvert	0,735 kg
Lactose, fein gepulvert	2,346 kg
Cellulose, mikrokristallin	0,587 kg

Diese Bestandteile werden in einem Mischer homogen gemischt (=Pulvermischung). Anschließend werden 0,044 kg EDTA-Natrium (Ethylendiamintetraessigsäure, Natriumsalz) in 1 l destilliertem Wasser gelöst und mit dieser Lösung die Pulvermischung in einem Kneter durchfeuchtet. Es wird soviel Wasser hinzugefügt bis die sich ergebende geknetete Masse die erforderliche Konsistenz für die Verarbeitung im verwendeten Extruder besitzt und es wird sodann ein Extrudat hergestellt. Das Extrudat wird portionsweise in einen Marumerizer gegeben und daraus Pellets geformt (Durchmesser von 0,8 - 1,2 mm). Die Pellets werden getrocknet bei 40° C über einen Zeitraum von 24 Std. Es wird die verbleibende Restfeuchtigkeit bestimmt, sofern diese über 0,2% liegt wird nochmals bei 40° C weiter getrocknet. Anschließend werden die Pellets über ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,2 mm gegeben, überstehende Anteile entfernt, und es werden über einem Sieb mit der Maschenweite 0,6 mm kleinere Bestandteile abgesiebt.

Ausbeute : 4,0 kg, Gehalt der Pellets an Captopril : 16,1%

4,0 kg der Pellets werden in einer Wirbelschichtapparatur Firma Hüttlin mit einer 8%-igen wässrigen Lösung von 40 g Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 606 der Firma SYNTAPHARM) überzogen. Anschließend werden die Pellets aus der

Apparatur herausgenommen und in 4 gleiche Gewichtsteile geteilt. Die erste Fraktion wird beiseite gestellt. Die zweite Fraktion wird in der Wirbelschichtanlage mit folgender Lösung überzogen:

AQOAT HPMC AS-LF	140 g,
Triethylcitrat	30 g,
Talkum	45 g,
Na-laurylsulfat	4 g,
Wasser	ad 2,00 kg

Nach dem Überziehen wird diese Fraktion ebenfalls beiseite gestellt. Sodann wird die dritte Fraktion von 1,01 kg Pellets mit folgender Lösung überzogen:

AQOAT HPMC AS-MF	140 g
Triethylcitrat	40 g,
Talkum	40 g,
Na-laurylsulfat	4 g,
Wasser	ad 2,00 kg

Nach dem Überziehen wird diese Fraktion ebenfalls beiseite gestellt. Sodann wird die vierte Fraktion von 1,01 kg Pellets mit folgender Lösung überzogen:

AQCoAT HPMC AS-HF	140 g
Triethylcitrat	50 g,
Talkum	35 g,
Na-laurylsulfat	4 g,
Wasser	ad 2,00 kg

Alle Fraktionen werden 24 Std. in einem Trockenschrank bei 40° C getrocknet und danach in einem Kubus-Mischer gemischt. Die Mischung wird in Hartge

latinekapseln gefüllt, sodaß jede Kapsel soviel Pellets enthält, daß dies 50 mg Captopril entspricht. In diesem Beispiel waren es 362 mg/Kapsel.

Beispiel 3

Captopril USP XXII, fein gepulvert	0,735 kg
Ascorbinsäure DAB , fein gepulvert	0,735 kg
Lactose, fein gepulvert	2,346 kg
Cellulose, mikrokristallin	0,587 kg

Diese Bestandteile werden in einem Mischer homogen gemischt (=Pulvermischung). Anschließend werden 0,05 kg EDTA-Natrium (Ethylendiamintetraessigsäure, Natriumsalz) in 1 l destilliertem Wasser gelöst und mit dieser Lösung die Pulvermischung in einem Kneter durchfeuchtet. Es wird soviel Wasser hinzugefügt bis die sich ergebende geknetete Masse die erforderliche Konsistenz für die Verarbeitung im verwendeten Extruder besitzt und es wird sodann ein Extrudat hergestellt. Das

Extrudat wird portionsweise in einen Marumerizer gegeben und daraus Pellets geformt mit einem Durchmesser von 0,8 - 1,2 mm. Die Pellets werden 36 h bei 40° getrocknet. Anschließend werden die Pellets über ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,2 mm gegeben, überstehende Anteile entfernt, und es werden über einem Sieb mit der Maschenweite 0,6 mm kleinere Bestandteile abgesiebt.

Ausbeute : 4,2 kg, Gehalt der Pellets an Captopril : 16,2%

4,0 kg der Pellets werden in einer Wirbelschichtapparatur Firma Hüttlin mit einer 10%-igen wässrigen Lösung von 40 g Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 606 der Firma SYNTAPHARM) überzogen. Anschließend werden die Pellets aus der Apparatur herausgenommen und in 4 gleiche Gewichtsteile geteilt. Die erste

Fraktion wird beiseite gestellt. Die zweite Fraktion wird in der Wirbelschichtanlage mit folgender Lösung überzogen:

AQOAT HPMC AS-LF	120 g,
Triethylcitrat	25 g,
Talkum	40 g,
Na-laurylsulfat	3,5 g,
Wasser	ad 1,80 kg

Nach dem Überziehen wird diese Fraktion ebenfalls beiseite gestellt. Sodann wird die dritte Fraktion von 1,01 kg Pellets mit folgender Lösung überzogen:

AQOAT HPMC AS-MF	120 g
Triethylcitrat	35 g,
Talkum	38 g,
Na-laurylsulfat	3,5 g,
Wasser	ad 1,80 kg

Nach dem Überziehen wird diese Fraktion ebenfalls beiseite gestellt. Sodann wird die vierte Fraktion von 1,01 kg Pellets mit folgender Lösung überzogen:

AQOAT HPMC AS-HF	120 g
Triethylcitrat	45 g,
Talkum	30 g,
Na-laurylsulfat	3,5 g,
Wasser	ad 1,80 kg

Alle Fraktionen werden 24 Std. in einem Trockenschrank bei 40° C getrocknet und danach in einem Kubus-Mischer gemischt. Die Mischung wird in Hartge

latinekapseln gefüllt, sodaß jede Kapsel soviel Pellets enthält, daß dies 50 mg Captopril entspricht.

Beispiel 4

Captopril USP XXII, fein gepulvert	0,735 kg
Ascorbinsäure DAB , fein gepulvert	0,735 kg
Lactose, fein gepulvert	2,346 kg
Cellulose, mikrokristallin	0,587 kg

Diese Bestandteile werden in einem Mischer homogen gemischt (=Pulvermischung). Anschließend werden 0,05 kg EDTA-Natrium (Ethylendiamintetraessigsäure, Natriumsalz) in 1 l destilliertem Wasser gelöst und mit dieser Lösung die Pulvermischung in einem Kneter durchfeuchtet. Es wird soviel Wasser hinzugefügt bis die sich ergebende geknetete Masse die erforderliche Konsistenz für die Verarbeitung im verwendeten Extruder besitzt und es wird sodann ein Extrudat hergestellt. Das Extrudat wird portionsweise in einen Marumerizer gegeben und daraus Pellets geformt mit einem Durchmesser von 0,8 - 1,2 mm. Die Pellets werden 36 h bei 40° getrocknet. Anschließend werden die Pellets über ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,2 mm gegeben, überstehende Anteile entfernt, und es werden über einem Sieb mit der Maschenweite 0,6 mm kleinere Bestandteile abgesiebt.

Ausbeute : 4,2 kg, Gehalt der Pellets an Captopril : 16,2%

4,0 kg der Pellets werden in einer Wirbelschichtapparatur Firma Glatt mit einer 8%-igen wässrigen Lösung von 40 g Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 603 der Firma SYNTAPHARM) überzogen. Anschließend werden die Pellets aus der Apparatur herausgenommen und in 4 gleiche Gewichtsteile geteilt. Die erste Fraktion wird beiseite gestellt. Die zweite Fraktion wird in der Wirbelschichtanlage mit folgender Lösung überzogen:

Eudragit® L30D55	130 g,
Triethylcitrat	20 g,
Talkum	70 g,
Wasser	q.s.

Nach dem Überziehen wird diese Fraktion ebenfalls beiseite gestellt. Sodann wird die dritte Fraktion von 1,01 kg Pellets mit folgender Lösung überzogen:

Eudragit® L100	130 g
Triethylcitrat	60 g
Talkum	130 g
Wasser	q.s.

Nach dem Überziehen wird diese Fraktion ebenfalls beiseite gestellt. Sodann wird die vierte Fraktion von 1,01 kg Pellets mit folgender Lösung überzogen:

Eudragit® S100	120 g
Triethylcitrat	60 g
Talkum	120 g
Wasser	q.s.

Alle Fraktionen werden 24 Std. in einem Trockenschrank bei 40° C getrocknet und danach in einem Kubus-Mischer gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel soviel Pellets enthält, daß dies 50 mg Captopril entspricht.

Die Gehaltsbestimmung erfolgt analog der bekannten Arzneibuchmethode der USP XXIII „Captopril Capsules".

Der Vorteil der auf diese erfindungsgemäße Weise hergestellten Zubereitung von Captopril gegenüber normalen, handelsüblichen Tabletten oder Dragees ergibt sich aus der Wirkstoff-Freisetzung über die Zeit. Diese wird nach der folgenden Methode bestimmt:

Analysenprinzip Freisetzung

Der Inhalt einer HG-Kapsel wird mittels der Methode USP XXIII (App. 1 = rotating basket) in verschiedenen Medien von 0,1 N HCl über Puffer pH 5,5 und pH 6,0 bis pH 7,0 für insgesamt 5 Std. belassen und die Lösung photometrisch bei 212 nm gegen eine Standardlösung vermessen, die entsprechend der Proben behandelt wurde.

Verwendete Chemikalien	Sicherheitshinweis
Captopril Standardsubstanz	
Salzsäure reinst 37 % z. B. Merck Art.-Nr. 314	C: Ätzend!
Natriumhydroxid p.A. z.B. Merck Art.-Nr. 6498	C: Ätzend!
Dinatriumhydrogenphosphat x 2 H2O p.A. z.B. Merck Art.-Nr. 1.06580	
Salzsäure reinst 37 % z. B. Merck Art.-Nr. 314	C: Ätzend!
Wasser zur HPLC z. B. MilliQ	

Freisetzungsbedingungen

Methode		: USP XXIII App. 1 (Körbchen)
Medium	A) 0 - 1 h	: 600 ml 0,1 N HCl (entsprechend 8,28 ml HCl 37 % pro l)
	B) 1 - 2 h	: A + 300 ml 0,2 N Na_2HPO_3 x 2 H_2O (entsprechend 35,6 g pro l) + ca. 2,7 ml 0,1 N NaOH(pH 5,5 einstellen)
	C) 2 - 3 h	: B + ca. 6,3 ml 1 N NaOH (pH 6,0 einstellen)
	D) 4 - 5 h	: C + ca. 30 ml 1 N NaOH (pH 7,0 einstellen)
Temperatur		: 37°C ± 0,5°C
Rührgeschwindigkeit		: 50 s^{-1}
Volumenentnahme		: 10,0 ml (mit Vorfilter Hanson sample filters 10 µm Part. No. 27/101/074)
Entnahmezeitpunkte		: 1, 2, 3, 4, 5 Std.

Es werden jeweils der Inhalt einer Kapsel eingesetzt.

Standard

Die Stammlösung (pH 1) ist für maximal 1 Tag haltbar. Die entsprechenden Standardlösungen mit höherem pH-Wert sind zeitgleich mit den pH-Wechseln in der Freisetzungsapparatur herzustellen, um den ab pH 5,5 beginnenden Abbau des Wirkstoffs parallel im Standard herbeizuführen.

nach 1 Std.	Standard pH 5,5 herstellen, pH 6,0 und 7,0 auf 5,5 einstellen
nach 2 Std.	Standard pH 6,0 fertigstellen, pH 7,0 auf 6,0 einstellen
nach 4 Std.	Standard pH 7,0 herstellen

Stammlösung

Ca. 27 mg Captopril, genau gewogen, werden in einen 50 ml Meßkolben eingewogen, mit 1 ml Methanol versetzt und kurz ultraschallbehandelt. Anschließend ca. 40 ml 0,1 N HCl (entsprechend 8,28 ml HCl 37 % pro l) zugeben und für 10 min ins Ultraschallbad geben. Nach dem Erkalten wird mit 0,1 N HCl bis zur Marke aufgefüllt (c = 540 µg/ml).

Standardlösung pH 1,0 (ca. 25 % Freisetzung)

Von der Stammlösung werden 0,375 ml in einen 20 ml Meßkolben pipettiert und mit 0,1 N HCl bis zur Marke aufgefüllt (c = 10 µg/ml).

Standardlösung pH 5,5 (ca. 50 % Freisetzung)

Von der Stammlösung werden 0,5 ml in einen 25 ml Meßkolben pipettiert und 11,70 ml 0,1 N HCl sowie 6,30 ml 0,2 N $Na_2HPO_4 \times 2\ H_2O$ zugegeben und mit ca. 140 µl 1 N NaOH der pH-Wert eingestellt (V = 18,64 ml; c = 14,5 µg/ml).

Standardlösung pH 6,0 (ca. 75 % Freisetzung)

Von der Stammlösung werden 0,5 ml in einen 25 ml Meßkolben pipettiert und 7,70 ml 0,1 N HCl sowie 3,85 ml 0,2 N $Na_2HPO_4 \times 2\ H_2O$ zugegeben und mit ca. 120 µl 1 N NaOH der pH-Wert eingestellt (V = 12,17 ml; c = 22,2 µg/ml).

Standardlösung pH 7,0 (ca. 100 % Freisetzung)

Von der Stammlösung werden 0,5 ml in einen 25 ml4 Meßkolben pipettiert und 5,50 ml 0,1 N HCl sowie 2,80 ml 0,2 N Na_2HPO_4 x 2 H_2O zugegeben und mit ca. 340 µl 1 N NaOH der pH-Wert eingestellt (V = 9,14 ml; c = 28,0 µg/ml).

Probe

Aus dem Freisetzungsmedium werden zu den jeweiligen Zeitpunkten 10,0 ml mit Vorfilter gezogen, mit dem jeweiligen Puffer 1 : 1 verdünnt und sofort zusammen mit dem jeweiligen Standard photometrisch vermessen ($c_{11\%}$ = 27,8 µg/ml)

Photometrische Bedingungen

Wellenlänge : 212 nm
Küvette : 1 cm
Blindwerte : 0,1 N HCl - Puffer pH 5,5 - pH 6,0 - pH 7,0

Das Ergebnis der Untersuchung ergab eine Captopril Freigabe aus einer Kapsel

nach 1 h 0,1 N HCl:	12,5 mg = 25%
nach 1 h 0,1 N HCl + 1 h pH 5,5:	32,5 mg = 65%
nach 1 h 0,1 N HCl + 1 h pH 5,5 + 2 h pH 6,0:	43,0 mg = 86%
nach 1 h 0,1 N HCl + 1 h pH 5,5 + 2 h pH 6,0 + 1 h pH 7,0:	50,0 mg = 100%

Das Ergebnis zeigt, daß eine protrahierte Freisetzung des Captopril über einen mehrstündigen Zeitraum erfolgt, was bei normalen Tabletten nicht der Fall ist.

Patentansprüche

1. Retard-Arzneiform in Form von Pellets, abgefüllt in Kapseln, wobei die Pellets als Arzneistoff den ACE-Hemmer Captopril oder Captopril und mindestens ein Diuretikum als weiteren Wirkstoff enthalten.

2. Retard-Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Pellets eine physiologisch unbedenkliche Säure in einer Menge von 50 bis 500 Gew.-% und vorzugsweise 50 - 150 Gew.-% enthalten, bezogen auf die Captopril-Menge.

3. Retard-Arzneiform nach Anspruch 1 oder 2 dadurch **gekennzeichnet**, daß es sich bei der Säure um Glutaminsäure und/oder Ascorbinsäure und/oder Weinsäure handelt.

4. Retard-Arzneiform nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß jede Kapsel für sich verschiedenartige Pellets enthält, von denen sich mindestens 50 % dadurch voneinander unterscheiden, daß sie sich in verschiedenen pH-Bereichen bzw. bei verschiedenen pH-Werten auflösen.

5. Retard-Arzneiform nach Anspruch 4, dadurch **gekennzeichnet**, daß sich die Pellets, die sich in verschiedenen pH-Bereichen auflösen, insgesamt von pH 4 bis pH 8 auflösen.

6. Retard-Arzneiform nach Anspruch 4 oder 5, dadurch **gekennzeichnet**, daß jede Kapsel für sich verschiedenartige Pellets enthält, von denen sich mindestens 50 % dadurch voneinander unterscheiden, daß sie sich in zwei bis drei verschiedenen pH-Bereichen bzw. bei zwei bis drei verschiedenen pH-Werten auflösen.

7. Retard-Arzneiform nach Anspruch 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß jede Kapsel für sich verschiedenartige Pellets enthält, von denen sich mindestens 50 % dadurch voneinander unterscheiden, daß sie sich in folgenden pH-Bereichen auflösen:

5,0 bis 5,5;
> 5,0 bis 6,0; und
> 6,0 und insbesondere 6,6 bis 7,0.

8. Retard-Arzneiform nach Anspruch 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß jede Kapsel für sich verschiedenartige Pellets enthält, von denen sich mindestens 50 % dadurch voneinander unterscheiden, daß sie sich in folgenden pH-Bereichen auflösen:
5,3 bis 5,7 und insbesondere bei etwa 5,5;
5,8 bis 6,2 und insbesondere bei etwa 6,0; und
6,8 bis 7,2 und insbesondere bei etwa 7,0.

9. Retard-Arzneiform nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Pellets Überzüge auf Basis von Acrylat, Ethylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose aufweisen, gegebenenfalls in Form des Phthalats oder Acetat/Succinats.

10. Retard-Arzneiform nach Anspruch 9, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Überzüge Eudragit enthalten oder daraus bestehen, insbesondere Eudragit^{R} L30D, Eudragit^{R} L30D55, Eudragit^{R} L100 und/oder Eudragit^{R} S100.

11. Retard-Arzneiform nach Anspruch 9, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Überzüge AQOAT HPMC enthalten oder daraus bestehen, insbesondere AQOAT HPMC AS-LF, AQOAT HPMC AS-MF und/oder AQOAT HPMC AS-HF.

12. Verfahren zur Herstellung einer Retard-Arzneiform in Form von Pellets, dadurch **gekennzeichnet**, daß man

- Pellets mit einem Gehalt an dem ACE-Hemmer Captopril oder Captopril mit mindestens einem Diuretikum als weiterem Wirkstoff und mit einem Gehalt an einer physiologisch unbedenklichen Säure vorsieht,
- die gebildeten Pellets in mindestens drei und insbesondere drei bis vier Fraktionen aufteilt,
- eine erste Fraktion unbehandelt läßt oder mit einem vor Feuchtigkeit vor Applikation und bei Lagerung schützenden Film überzieht,
- bei den verbliebenen Fraktionen die Pellets derart mit Überzügen überzieht, daß sich diese Fraktionen dadurch voneinander unterscheiden, daß sie sich in verschiedenen pH-Bereichen bzw. bei verschiedenen pH-Werten auflösen und
- Pellets aller Fraktionen miteinander mischt und in Kapseln abfüllt.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch **gekennzeichnet**, daß die erste Fraktion weniger als 50 % des Gesamtgewichtes und die restlichen Fraktionen mindestens 50 % des Gesamtgewichtes ausmachen, wobei die restlichen Fraktionen etwa gleiches Gewicht besitzen können.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No
PCT/EP 96/01062

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/54 A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	DE,A,44 31 832 (CORDES) 14 March 1996 see the whole document	1-13
X Y	US,A,5 158 777 (ABRAMOWITZ ET AL.) 27 October 1992 see the whole document see column 4, line 19 - line 23	1-4,9,10 5-8,12, 13
Y	WO,A,95 19168 (LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM) 20 July 1995 see page 7; example 2	5-8,12, 13
A	EP,A,0 129 382 (SHIONOGI & CO., LTD.) 27 December 1984 see page 34 - page 35; examples 10-12	1-13

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 November 1996	15. 11. 96

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Benz, K

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte ɔnal Application No
PCT/EP 96/01062

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 348 808 (KLINGE PHARMA GMBH) 3 January 1990 see page 8 - page 9 -----	1-13

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter nal Application No
PCT/EP 96/01062

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A-4431832	14-03-96	NONE		
US-A-5158777	27-10-92	NONE		
WO-A-9519168	20-07-95	FR-A-	2715067	21-07-95
		US-A-	5549911	27-08-96
		AU-A-	1580395	01-08-95
		CA-A-	2180837	20-07-95
		EP-A-	0739201	30-10-96
		ZA-A-	9500246	15-09-95
EP-A-129382	27-12-84	JP-C-	1427725	25-02-88
		JP-A-	60001128	07-01-85
		JP-B-	62032166	13-07-87
		AU-B-	568654	07-01-88
		AU-A-	2941884	20-12-84
		BG-B-	60261	31-03-94
		CA-A-	1213218	28-10-86
		DK-B-	170922	18-03-96
		GB-A,B	2141342	19-12-84
		IE-B-	58278	25-08-93
		US-A-	4713247	15-12-87
EP-A-348808	03-01-90	DE-A-	3822095	04-01-90
		DE-D-	58906926	24-03-94
		ES-T-	2061799	16-12-94
		JP-A-	2056418	26-02-90
		JP-B-	7002635	18-01-95
		US-A-	4980170	25-12-90

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01062

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/54 A61K31/40

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	DE,A,44 31 832 (CORDES) 14.März 1996 siehe das ganze Dokument	1-13
X	US,A,5 158 777 (ABRAMOWITZ ET AL.) 27.Oktober 1992	1-4,9,10
Y	siehe das ganze Dokument siehe Spalte 4, Zeile 19 - Zeile 23	5-8,12, 13
Y	WO,A,95 19168 (LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM) 20.Juli 1995 siehe Seite 7; Beispiel 2	5-8,12, 13
A	EP,A,0 129 382 (SHIONOGI & CO., LTD.) 27.Dezember 1984 siehe Seite 34 - Seite 35; Beispiele 10-12	1-13

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zumVerständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
7.November 1996	15. 11. 96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Benz, K

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter nales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01062

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 348 808 (KLINGE PHARMA GMBH) 3.Januar 1990 siehe Seite 8 - Seite 9 -----	1-13

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01062

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE-A-4431832	14-03-96	KEINE		
US-A-5158777	27-10-92	KEINE		
WO-A-9519168	20-07-95	FR-A-	2715067	21-07-95
		US-A-	5549911	27-08-96
		AU-A-	1580395	01-08-95
		CA-A-	2180837	20-07-95
		EP-A-	0739201	30-10-96
		ZA-A-	9500246	15-09-95
EP-A-129382	27-12-84	JP-C-	1427725	25-02-88
		JP-A-	60001128	07-01-85
		JP-B-	62032166	13-07-87
		AU-B-	568654	07-01-88
		AU-A-	2941884	20-12-84
		BG-B-	60261	31-03-94
		CA-A-	1213218	28-10-86
		DK-B-	170922	18-03-96
		GB-A,B	2141342	19-12-84
		IE-B-	58278	25-08-93
		US-A-	4713247	15-12-87
EP-A-348808	03-01-90	DE-A-	3822095	04-01-90
		DE-D-	58906926	24-03-94
		ES-T-	2061799	16-12-94
		JP-A-	2056418	26-02-90
		JP-B-	7002635	18-01-95
		US-A-	4980170	25-12-90